FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921 — THÈSE — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Louis-Étienne DABAN

Chevalier de la Légion d'honneur. Croix de guerre
Ancien externe des Hôpitaux de Paris
des Services d'Ophtalmologie et d'Oto-Rhino-Laryngologie
de l'Hôpital Laënnec
Médaille de bronze de l'Assistance publique

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

l'Amaurose et de l'Amblyopie

QUINIQUES

Président : M. De LAPERSONNE, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1921

LANE LIBRARY

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, GOSSET, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBOULLET	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE Henri	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

Avec un souvenir particulièrement ému et reconnaissant pour mon grand-père le Dr P. Daban.

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Témoignage de profond amour filial et de reconnaissance.

A MA FEMME

A MON FRÈRE

A MES PARENTS, A MES AMIS

En affectueux hommage.

77428

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur DE LAPERSONNE

Professeur de clinique ophtalmologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'honneur

Témoignage de vive gratitude pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

A MES ANCIENS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A la mémoire du Professeur LANDOUZY

Docteur BARRIÉ

A Messieurs les Docteurs AVIRAGNET

BARTH, BROUARDEL

A Messieurs les Professeurs Auguste BROCA

F. LEJARS

A Monsieur le Docteur ROCHON-DUVIGNEAUD

Ophtalmologiste de l'Hôpital Laënnec

Nous adressons avec nos remerciements pour les excellents conseils dont il nous a comblé, le témoignage de notre respectueuse déférence.

A Monsieur le Docteur COUTELA

Ophtalmologiste des Hôpitaux

Qui nous a toujours témoigné un grand intérêt, nous sommes heureux de pouvoir exprimer notre reconnaissance et notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur BOURGEOIS

Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Laënnec

Dont nous nous honorons d'avoir été l'élève nous adressons l'expression de notre gratitude et de notre respect.

A Monsieur le Docteur BALDENWECK

Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Beaujon

Hommages reconnaissants pour les précieux conseils qu'il a bien voulu nous donner à nos débuts en oto-rhino-laryngologie.

A Monsieur le Docteur LE MÉE

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux

Contribution à l'étude

DE

l'Amaurose et de l'Amblyopie

quiniques

INTRODUCTION

C'est pendant l'année passée en qualité d'externe dans le service d'Ophtalmologie de Laënnec que nous avons eu l'occasion d'observer 2 cas d'amaurose quinique. Le Dr Coutela nous a conseillé d'en faire le sujet de notre thèse et notre maître, M. Rochon-Duvigneaud a bien voulu nous y autoriser.

L'un de ces cas avait été spécialement étudié dès le début par le Dr Coutela dans le service du professeur agrégé Rathery à l'hôpital Tenon : il a fait l'objet d'une communication à la Société médicale des Hôpitaux mais nous a paru devoir plus particulièrement retenir l'attention des ophtalmologistes. Nous en avons pu faire une étude clinique aussi complète que possible. Sans doute aurions-nous dû à cette occasion nous livrer à des expériences de laboratoire : le temps nous en a manqué, et tout en reconnaissant le très justement fondé de ce reproche, nous plaiderons les circonstances atténuantes en invo-

quant les nécessités matérielles qui après cinq années de guerre passées au front nous obligent à notre installation. D'ailleurs Druault a fait à ce sujet des expériences très complètes et extrêmement bien menées qui nous paraissent concluantes.

ÉTIOLOGIE

La toxicité des sels de quinine n'est plus à démontrer aujourd'hui. En effet, il suffit de se rendre compte que les symptômes observés dans tous les cas d'amaurose ou d'amblyopie, ayant succédé à l'ingestion de sels de quinine, sont très particuliers et toujours les mêmes, qu'il y ait ou non une autre affection concomitante. Cette constance dans les résultats ne peut être attribuée à aucune autre cause que l'effet toxique de la quinine.

Ainsi que l'ont démontré Lannaux et Follin, la quinine se retrouve dans le sang après l'ingestion. Briquet et Quévenne la reconnaissent dans ce milieu à l'état d'albuminate ou de bicarbonate solubilisés par l'acide carbonique en excès.

Les sels les plus employés sont le sulfate, le chlorhydrate, le bromhydrate. Par la voie digestive on se sert surtout du sulfate, tandis que en injections sous-cutanées ou intra-veineuses le chlorhydrate et le bromhydrate plus solubles jouissent d'une faveur marquée.

L'absorption est d'autant plus rapide que le sel est plus soluble. L'élimination se fait par toutes les

humeurs : l'urine, le lait, la salive, le mucus bronchique, la sueur, la bile et les larmes, sous forme de quinidine pour Guyochin et de dihydroxylquinine d'après Kerner. Pour les doses thérapeutiques, de 30 centigrammes à 1 gr. 50, l'élimination commence dix minutes après l'ingestion, elle est à son maximum au bout de six heures, si bien qu'au bout de douze heures la moitié de la dose a été évacuée. D'après Briquet, la quantité de quinine éliminée pendant un temps donné après son absorption est sensiblement proportionnelle à la quantité ingérée. Le fractionnement des doses produirait un retard à l'élimination. Les équivalents toxique et thérapeutique ont été fixés par Bouchard à 0 gr. 05 et à 0 gr. 08 par kilo d'homme. Ces équivalents qui correspondent à des doses de 3 gr. 20 et 5 grammes pour un homme moyen sont souvent ou trop bas ou trop élevés suivant les cas. L'amblyopie quinique apparaît le plus souvent chez l'homme après une dose élevée de 3 à 12 grammes prise en une seule fois ou prise par fractions à de courts intervalles. On a souvent donné aux paludéens pendant la guerre des doses massives de quinine surtout dans les formes malignes de la malaria.

Alport dit avoir traité sans accidents oculaires des fièvres rémittentes bilieuses avec des doses énormes variant de 2 à 4 grammes, doses journalières et répétées pendant plusieurs semaines. Il cite en outre 26 cas traités pendant soixante-douze jours à raison de 35 grains ou 2 gr. 15 par jour. Il semble que les

paludéens, et cette remarque a été faite depuis longtemps, acquièrent une certaine immunité contre les sels de quinine et supportent avec facilité des doses élevées.

Chez des hommes sains Monneret dit avoir donné à plusieurs reprises 8 grammes en vingt-quatre heures sans inconvénient. Giachomini observa 1 cas où 12 grammes furent ingérés en une seûle fois. Il nota un état syncopal sans aucun symptôme de lésions oculaires. Hayer cite le cas d'un soldat qui absorba 30 grammes de sulfate en une seule fois. Pendant trente-six heures il resta dans un état de stupeur profonde avec surdité mais il ne présenta aucun symptôme oculaire.

A côté des cas où de grosses doses de quinine n'ont pas eu d'influence sur les yeux on en trouve d'autres : ceux de Lévin et Guillery, d'Elliot et de Zanotti, par exemple, dans lesquels une dose minime de 0 gr. 75 provoqua une amblyopie. On trouve beaucoup d'autres observations (Tiffany, Garofolo, Mélinger, Pischl, etc...) dans lesquelles la dose toxique oscilla de 1 gr. 50 à 1 gr. 80. D'après ces cas extrêmes il semble que l'on ne puisse pas à l'avance déterminer la dose qui provoquera une amblyopie chez un sujet donné. Certains possèdent une très grande sensibilité à la quinine tandis que d'autres paraissent ne pas réagir. Cependant dans la plupart des cas on peut dire que le danger devient imminent lorsqu'on atteint la dose journalière de 3 à 4 grammes.

Barabaschew, lorsqu'il expérimenta sur lui-même

et sur d'autres hommes trouva les premiers symptômes oculaires (décoloration papillaire, rétrécissement des vaisseaux et baisse de l'acuité visuelle) avec des doses variant de 2 gr. 60 à 3 gr. 60. Ces chiffres concordent avec ceux que nous donnons précédemment comme dose dangereuse.

Si tous les cas ne sont pas semblables avec les mêmes doses c'est que plusieurs facteurs interviennent : la solubilité du sel, le véhicule dans lequel il est administré, la voie d'administration, la quantité retenue dans l'organisme, l'âge, le sexe et l'idiosyncrasie.

Plus le sel est soluble, plus il passe de quinine dans le sang, plus la diffusion est rapide et plus les accidents sont à redouter. Les solutions alcooliques ou acides sont absorbées plus facilement que les solutions aqueuses. La quinine agirait donc plus violemment chez un individu qui vient d'absorber de l'alcool. Moins dangereuses sont les pilules qui souvent sont insolubles ou peu solubles dans l'intestin et les tablettes ou la poudre qui sont souvent rejetées par des vomissements.

La quinine peut être administrée par voie stomacale, rectale, sous-cutanée ou intraveineuse. Ce sont ces deux dernières voies qui paraissent les plus dangereuses, d'abord parce que l'on emploie pour les injections les sels les plus solubles et puis toute la dose passe dans l'économie.

Chez un individu qui a ingéré une dose quelconque de quinine on peut savoir quelle quantité il a prise

mais non celle qui a été absorbée car il faut tenir compte des vomissements, d'une purgation donnée comme traitement, de l'insolubilité du sel et de la puissance ou du défaut d'absorption de chacun. Si le rein ou d'autres organes contribuant à l'élimination sont lésés, le défaut d'élimination peut faciliter l'action toxique de la quinine.

L'âge et le sexe n'interviendraient guère comme facteur dans l'intoxication quinique (les femmes cependant paraîtraient un peu plus prédisposées que les hommes) c'est surtout le poids du sujet qui est à considérer.

L'accoutumance intervient-elle ? Il est possible que certains individus soumis à un traitement prolongé par la quinine s'habituent à ce médicament comme l'on peut s'habituer et s'accoutumer à d'autres toxiques, tel l'arsenic. Ils seraient alors réfractaires à des doses qui seraient toxiques pour d'autres individus.

Le facteur de tous le plus important est sans contredit l'idiosyncrasie. Nous avons signalé des cas d'amblyopie survenue après 0 gr. 75 de bisulfate de quinine. Zanotti dans un de ces cas voulut vérifier si la quinine était bien seule en cause. Après guérison de l'amblyopie il redonna par deux fois de nouvelles doses de 0 gr. 75 en assurant la malade que ce n'était pas de la quinine qu'il lui administrait et par deux fois il reproduisit l'amblyopie. C'est bien là il nous semble un fait d'idiosyncrasie.

Dans les nombreuses observations d'amaurose ou

d'amblyopie quinique relevées jusqu'à ce jour le toxique a toujours été pris soit par inadvertance, soit par bravade ou à la suite d'un pari, soit dans un but de suicide, soit peut-être plus souvent encore dans un but abortif. La quinine jouit, en effet, aux yeux de beaucoup de gens d'un pouvoir emménagogue énergique. Les cas d'intoxications thérapeutiques sont nombreux. Les uns sont apparus comme des cas d'idiosyncrasie avec des doses faibles, les autres sont survenus chez des gens qui, habitués à se servir de quinine pour combattre des accès de fièvre, ont un jour de crise avalé un grand nombre de cachets dans l'espoir d'un soulagement plus prompt. C'est le cas de notre observation II.

Il semble que l'on puisse dire que les accidents visuels dus à la quinine sont, somme toute, assez rares par rapport au nombre des individus qui ont usé de la quinine et même de ceux qui ont été intoxiqués par elle.

SYMPTOMES

L'amaurose et l'amblyopie ne sont pas ordinairement les premiers symptômes de l'empoisonnement quinique. Ils sont ordinairement précédés par des troubles qui constituent l'ivresse quinique. Celle-ci se traduit par de la céphalée, des étourdissements, des bourdonnements d'oreilles, de la surdité, des nausées, des hallucinations, de la titubation, des défaillances et des vertiges. Souvent les phénomènes nerveux sont plus intenses ; on peut trouver des troubles des sens, du tremblement épileptoïde, des parésies musculaires, du délire, des convulsions et quelquefois le coma s'établit d'emblée.

Ces symptômes d'ivresse quinique sont souvent accompagnés de ralentissement de la respiration et du pouls avec diminution de l'énergie des contractions cardiaques. Les troubles de l'ouïe sont souvent les premiers en date et ce sont les bourdonnements qui ouvrent la scène très peu de temps après l'absorption des sels de quinine. Ils sont constants avec des doses de 2 à 3 grammes. Il s'y joint un affaiblissement de l'ouïe mais la surdité ne devient complète qu'avec des doses de 4 à 5 grammes prises en une

seule fois. Ces troubles de l'audition ont ordinairement une durée éphémère, de quinze à trente-six heures après la prise du toxique.

Les vertiges apparaissent après les bourdonnements d'oreilles. Ils se manifestent aux changements de positions et semblent s'atténuer lorsque le malade prend la position horizontale. Ces accidents sont liés à des troubles circulatoires dans l'oreille interne.

Les symptômes oculaires sont très particuliers à cette affection. Le malade, qui le plus souvent s'endort d'un sommeil comateux, au milieu de l'ivresse quinique, se réveille quelques heures plus tard avec une amaurose complète ou une amblyopie plus ou moins marquée. Parfois le malade n'a rien ressenti avant de se coucher ; il a vaqué à ses occupations sans s'apercevoir de rien après la prise de quinine, s'est endormi comme d'habitude puis s'est réveillé aveugle.

Les deux yeux sont toujours touchés. De Græfe seul a signalé un cas de cécité unilatérale que l'on peut discuter.

Les symptômes oculaires de l'empoisonnement quinique ne se manifestent pas toujours brusquement au réveil. Si c'est là le cas le plus fréquent et si l'amaurose survient ordinairement dans les dix ou quinze heures qui suivent l'ingestion, on l'a vue également se manifester très tôt : après un quart d'heure (Elliot), à la sixième heure (Lévin et Guillery) ou assez tard : le quatrième jour (Mellinger). Enfin Wosthoff a vu la cécité survenir chez un homme de

soixante-six ans au bout de quatre semaines de traitement par la quinine dont il avait absorbé en tout 30 grammes. Quelquefois le malade se rend compte que sa vision subit une baisse progressive. Il semble que dans tous les cas la disparition de la vision centrale est précédée de la disparition progressive et très rapide du champ visuel.

Lorsqu'on examine un de ces intoxiqués amaurotique on est d'abord frappé par la mydriase. La pupille est dilatée au maximum et ne réagit ni à la lumière ni à la convergence. L'iris est réduit à une circonférence très mince. Cette dilatation maxima de la pupille est vraiment caractéristique de cette affection. Plus prononcée que la mydriase des aveugles elle ressemble à une dilatation atropinique et l'iris se trouve réduit à un mince liseré qui entoure la chambre antérieure.

La cornée semble normale mais sa sensibilité a été trouvée plusieurs fois diminuée, notamment par Terrien, par Vorrhies et par Zanotti. Ce dernier attribue cette insensibilité relative à l'ischémie de l'œil. Mais puisque la quinine se trouve dans les milieux de l'œil et dans les larmes, son action n'est-elle pas directe? Morgenroth et Ginsberg ont montré que la quinine possède un pouvoir anesthésique sur la cornée lorsqu'elle est donnée en instillations. Parker a trouvé dans un cas des cornées troubles et hyperesthésiques.

Le globe se meut avec facilité dans toutes les directions. Les cas sont infiniment rares où l'on a

pu noter une paralysie des muscles extrinsèques.

La tension oculaire a été trouvée abaissée dans plusieurs cas (Tiffany et Parker).

Lorsqu'on prend l'ophtalmoscope on trouve des milieux normaux mais on voit la papille très pâle avec des bords légèrement effacés. Tout autour de la papille le fond de l'œil est ischémié. Les vaisseaux, surtout les artères, présentent un rétrécissement de leur calibre dont l'intensité varie beaucoup suivant les cas.

La macula apparaît comme une tache rouge sur ce fond pâle. Les uns disent qu'elle a une couleur rouge cerise comme dans l'embolie de l'artère centrale (Grünnig, Büller, Büger ; Elliot, au contraire, fait remarquer qu'elle n'a pas une teinte aussi éclatante que dans l'embolie de l'artère centrale et il attribue cette différence au fait que la quinine agit comme constricteur des systèmes vasculaires rétinien et choroïdien. La macula est presque toujours normale. Sur plusieurs centaines d'observations on n'en trouve que trois : celles de Terrien, de Zanotti et de Giraud, qui signalent des lésions maculaires. Zanotti a vu un semis blanchâtre et brillant formé par des points à bords un peu indécis péripapillaires et maculaires, spécialement sur le trajet des fines ramifications artérielles. Giraud a signalé deux petites taches jaunâtres situées juste au-dessus du centre fovéal.

Les modifications ophtalmoscopiques ont été constatées souvent très tôt, de la douzième à la quarante-huitième heure (Grünnig-Behse-Parker, Mano-

lescu, etc... Elliot a vu la pâleur papillaire survenir trois quarts d'heure après l'ingestion d'une faible dose de quinine dans un cas d'idiosyncrasie.

Dans des cas d'exception on a signalé des épaississements des artères rétiniennes, des signes de thrombose, des sectionnements de la colonne sanguine dans les vaisseaux, des pulsations apparentes ou des aspects inflammatoires.

Dans un seul cas à notre connaissance la tension artérielle rétinienne a été prise pendant la période d'amaurose. Bollack trouva par la méthode de Bailliart en se repérant sur la bifurcation de l'artère centrale au niveau de la papille une hypertension très accusée O.D. = 45 — 90, O.G. = 45 — 90 (en millimètres de Hg). Dans son cas la tension évolua parallèlement à l'amblyopie. Au bout de cinq jours la vision était revenue à la normale et la tension était : O.D. = 30 — 65, O. G. 30 — 60. Ce résultat peut sembler singulier. Pourquoi y a-t-il hypertension rétinienne et hypotension générale ? Bollack répond que la physiologie enseigne qu'il peut y avoir vaso-dilatation dans un système et vaso-constriction dans un autre. Mais il ne fait là qu'une simple hypothèse ?

La durée de l'amaurose est très variable ; de quelques heures à quelques jours ou même quelques semaines. Les cas de courte durée semblent les plus fréquents. Parmi ceux de longue évolution on peut citer les cas d'amaurose de Lopez et Dickinson durant quinze jours, celui d'Eliasberg cinquante-six jours et celui d'Eliet quatre-vingt-quatre jours. Enfin

l'amaurose peut être définitive. Le Dr Ducamp nous a rapporté verbalement qu'il fut appelé auprès d'une malade qui après avoir absorbé 8 grammes de quinine devint amaurotique en quatre heures. Quand il la revit un an et demi après la cécité était encore complète.

ÉVOLUTION

Aux symptômes de début que nous venons de décrire en succèdent d'autres variant avec l'évolution de l'intoxication. Les signes ophtalmoscopiques se modifient ainsi que la mydriase. A l'amaurose succède l'amblyopie avec altération du champ visuel, du sens des couleurs et du sens lumineux. La pâleur primitive de la papille subit au bout de peu de temps une recrudescence. Elle prend l'aspect atrophique blanc crayeux et ses limites deviennent très nettes. Les vaisseaux se rétrécissent encore et dans quelques cas ils ont pu paraître oblitérés. Cette pâleur secondaire de la papille peut apparaître assez tard. Ballantyne l'a constatée au neuvième jour et Muntedam au vingt-deuxième jour. Elle persiste très longtemps sinon toujours après la guérison. Weecks l'a vue trente-huit ans après dans un cas de Knapp. Cette pâleur contraste fortement avec l'acuité visuelle qui peut être revenue bien près de la normale.

La persistance de la cécité est exceptionnelle ; l'amblyopie lui succède et peut évoluer vers la guérison complète qui est rare. Dans la plupart des cas l'acuité et le champ visuel s'améliorent sans reve-

nir complètement à leur état primitif. Pour les cas typiques il y a une évolution bilatérale parallèle et pour l'acuité et pour la mydriase et pour le champ visuel.

Dans l'intoxication par la quinine c'est la vision centrale qui réapparaît toujours la première et son acuité revient petit à petit. Il faut ordinairement compter un bon mois pour voir remonter l'acuité visuelle au summun de sa réascension qui peut dans les cas très heureux aller jusqu'à la normale. Dans les cas extrêmes Bollack l'a vue remonter en quarante-huit heures tandis que Peschell a attendu neuf mois et Knapp douze mois.

En même temps que la vision centrale revient la mydriase se modifie. Au bout de quelques heures ou de quelques jours le réflexe photo-moteur réapparaît mais il est très lent et de très petite amplitude. Il doit être recherché dans la chambre noire. La dilatation pupillaire n'est plus maximale. Peu à peu la pupille se resserre et les réflexes deviennent plus vifs. Il n'est pas rare qu'une dilatation moyenne devienne permanente. Les modifications pupillaires paraissent évoluer dans le même sens et presque en même temps que l'acuité centrale.

Si l'acuité remonte à la normale on tend à s'en approcher, il n'en est pas de même du champ visuel. Il augmente du centre vers la périphérie mais reste toujours plus ou moins rétréci. Dans les cas typiques on a un rétrécissement concentrique. Le champ est plus étendu transversalement que verticalement

ainsi que l'a fait remarquer notre maître M. Rochon-Duvigneaud. On peut trouver des anomalies dans le champ visuel, telles des encoches mais ce sont des cas rares. On a signalé des scotomes centraux (1 cas Jodko), des scotomes périphériques ou paracentraux mais dans ces observations on relève la concomitance de la malaria et de l'intoxication quinique. On voit souvent un champ visuel qui a repris des dimensions presque normales en peu de temps ; en quelques jours ou quelques semaines subir secondairement un rétrécissement.

Le champ visuel pour les couleurs est aussi atteint. Il peut y avoir achromatopsie complète au début ou dyschromatopsie. Les couleurs les moins bien perçues et dont le champ est le plus rétréci sont le vert et le rouge. Après guérison il peut subsister un léger degré de dyschromatopsie et le champ visuel pour les couleurs reste rétréci.

Le sens lumineux pendant l'évolution de l'amblyopie et même après semble être atteint. Peut-être retrouverait-on ce signe dans tous les cas si l'on voulait pousser l'examen. Les malades semblent être très gênés quand on fait varier l'intensité de la lumière et mettent quelques instants à s'adapter. Beaucoup se plaignent d'héméralopie. On a signalé très rarement la nyctalopie.

A côté des symptômes de l'ivresse quinique et des symptômes oculaires on en trouve souvent d'autres qui les accompagnent. Il peut y avoir des troubles auditifs et des phénomènes nerveux que nous avons

signalés, du ralentissement de la respiration, du ralentissement et de l'affaiblissement des contractions cardiaques. La tension artérielle généralement à peine modifiée peut être légèrement abaissée.

Les reins sont presque toujours touchés. Les urines, rares au début, sont rouges, albumineuses et contiennent de l'hémoglobine. Quelquefois il y a hématurie lorsque la quinine agit fortement sur la vessie et détermine une cystite. A la période d'oligurie succède une période de polyurie. L'hémoglobinurie ne dure pas plus de quelques jours.

Du côté de la peau on a noté diverses éruptions. Zanotti a vu se développer aux jambes d'une de ses intoxiquées des plaques de gangrène.

PRONOSTIC

Le pronostic de l'amaurose et de l'amblyopie quiniques n'est pas aussi sombre que le fait supposer l'intensité des troubles au début. Les cas d'amaurose persistante sont infiniment rares.

Ordinairement on assiste au rétablissement graduel de la vision centrale et d'une partie de la vision périphérique. La perception colorée se restaure lentement. Le sens lumineux demeure plus ou moins altéré. La pupille reste souvent en mydriase moyenne. On a vu cependant dans quelques cas le retour *ad integrum* de l'acuité et du champ visuels. Le plus souvent lorsque l'acuité arrive à remonter près de la normale le champ visuel reste rétréci très longtemps ou définitivement.

On ne peut faire aucun pronostic en se fondant sur la dose ingérée, ni sur la soudaineté des symptômes d'intoxication ni sur la persistance de la cécité pendant des jours ou des semaines ni sur l'abolition de toute réaction pupillaire. On ne doit jamais désespérer d'un retour ultérieur de la vision. Grüning a vu après un mois de cécité une acuité visuelle remonter à 1 et Michel à 4/5.

L'aspect ophtalmoscopique n'intervient guère dans le pronostic. On a vu des papilles d'un aspect dit « blanchâtre », comme atrophique, avec une acuité égale à l'unité.

Toutes les causes qui troublent la circulation paraissent influencer défavorablement le pronostic. Il semble plus mauvais lorsque d'emblée il y a un très fort rétrécissement des vaisseaux rétiniens.

En somme, on peut toujours espérer, même tardivement, un retour de l'acuité avec rétrécissement du champ visuel.

DIAGNOSTIC

Au début de l'intoxication le diagnostic est simple à faire si le malade avoue qu'il a absorbé de la quinine. La coexistence des troubles auditifs, de la mydriase maxima un peu spéciale et de la bilatéralité de la cécité devront toujours faire penser à l'intoxication.

On doit écarter le diagnostic d'embolie de l'artère centrale à cause de la bilatéralité de l'affection. Les deux yeux présentent la même image ophtalmoscopique. Dans l'embolie il n'y a jamais qu'un côté d'atteint, la mydriase n'est pas aussi forte, l'aspect du fond de l'œil est un peu différent : plus œdemateux et plus blanchâtre avec macula plus rouge.

Les troubles oculaires ne doivent pas être attribués à la malaria. Le diagnostic à première vue peut sembler difficile parce que le paludéen a pu absorber de grosses doses de quinine mais l'examen du fond de l'œil doit lever les hésitations. Il est tout à fait différent dans l'un et l'autre cas. Dans la malaria on trouve une papille nuageuse, saillante et uniformément rouge, des veines dilatées, souvent des hémorragies et une pigmentation chorio-rétinienne.

L'amblyopie paludéenne est due à une névrite infectieuse, l'amblyopie quinique à une névrite toxique.

Avec les névrites rétro-bulbaires alcoolo-tabagiques il ne peut y avoir aucune confusion. La perte de la vision dans l'intoxication quinique est beaucoup plus subite, il y a rétrécissement du champ visuel, les modifications de la papille et des vaisseaux sont beaucoup plus précoces et il n'y a pas de scotome central. On ne confondra pas non plus cette affection avec les névrites dues au diabète au saturnisme ni au sulfure de carbone qui de même que la névrite rétrobulbaire alcoolo-tabagique sont caractérisées par le scotome central et l'évolution très lente des modifications papillaires. Dans la classe des amauroses toxiques l'amaurose quinique forme une espèce à part dont on peut rapprocher les amauroses et les amblyopies dues à l'acide salicylique, à l'écorce de grenadier et à la fougère mâle.

Plus tard on ne devra pas, devant l'aspect atrophique de la papille, porter le diagnostic d'atrophie progressive du nerf optique si l'on tient compte de la soudaineté des troubles visuels, de l'amélioration progressive après une cécité complète, cette amélioration ayant commencé par la vision centrale. Très souvent avec l'aspect atrophique on trouve une acuité très bonne.

TRAITEMENT

Le traitement de l'amaurose quinique peut être envisagé à plusieurs points de vue : traitement prophylactique, traitement par la neutralisation antidotique, par l'élimination rapide du poison hors du corps et traitement dicté par les indications morbides.

Il faut d'abord se méfier des cas d'idiosyncrasie et ne pas donner à nouveau de la quinine à des sujets qui ont présenté des accidents oculaires à la suite d'un traitement quinique. L'expérience de Zanotti qui donna par deux fois de la quinine à une femme particulièrement sensible à ce médicament pour reproduire et observer l'amblyopie nous semble particulièrement blâmable.

On doit surveiller même les doses faibles.

Chez les paludiques il faut se méfier d'attribuer à la malaria les méfaits de la quinine.

On doit recommander aux malades d'éviter d'ingérer des acides ou de l'alcool en même temps que de la quinine car en la solubilisant ceux-ci lui confèrent une action plus énergique.

Dans tous les cas il faut éviter d'atteindre les doses massives toxiques.

Lorsqu'un sujet présente des signes d'intoxication

quinique, à défaut de neutralisant antidotique, il faut essayer d'éliminer hors du corps par un purgatif ou un vomitif la quinine qui peut encore se trouver dans les voies digestives.

L'extrême anémie de la rétine et du nerf optique a spécialement retenu l'attention des thérapeutes et pour lutter contre elle on se sert des médicaments vaso-dilatateurs. Le nitrite d'amyle en inhalations est un des plus employés. Elliot estime que tout médicament produisant la vaso-dilatation peut-être utile. Il combine à l'usage du nitrite d'amyle celui de la nitroglycérine et du nitrite de soude.

On a cherché également à augmenter l'afflux sanguin à l'intérieur de l'œil en diminuant la pression intraoculaire. On a essayé dans ce but l'ésérine et le sérum hypertonique et tenté la trépanation cornéo-sclérale. C'est une méthode nouvelle pour laquelle on peut employer le procédé de Lagrange ou son dérivé : le procédé d'Elliot. Il est possible qu'elle donne de meilleurs résultats dans l'amblyopie quinique que l'iridectomie ou la sclérotomie qui avaient été employées par Druault dans ses expérimentations sur le chien. Elliot dit au sujet de la trépanation cornéo sclérale : « La facon vraiment extraordinaire dont certains champs visuels se sont améliorés et cela après des années indiquerait qu'on peut toujours tenter quelque chose dans ce sens, même dans les cas anciens. »

Le massage et la galvanisation sont peu employés ; ils semblent avoir une valeur minime.

La saignée n'est pas en honneur.

Toujours il vaut mieux prescrire le repos au lit dans un air pur avec une alimentation abondante. Ramsay cité par de Schweinitz préconise le repos dans l'obscurité mais Druault qui a placé ses chiens intoxiqués, les uns à la lumière, les autres dans des chambres noires, a vu que la dégénérescence faisait les mêmes progrès chez les uns et chez les autres ?

Pour stimuler les éléments nerveux menacés d'atrophie la strychnine en injections hypodermiques semble indiquée. Ultérieurement pour lutter contre la sclérose du nerf optique Nuel conseille l'iodure de potassium.

La digitale a été ordonnée dans certains cas où le tonus cardiaque était faible.

Schwabe et de Schweinitz ont remarqué que la caféïne produisait une aggravation de l'amblyopie et augmentait le retrécissement des vaisseaux rétiniens. Il est donc contre indiqué de donner de la caféine au cours d'une amblyopie quinique.

PATHOGÉNIE

La pathogénie de l'amaurose quinique a suscité de nombreuses recherches et soulevé des discussions très vives (Nuel, de Bono, Uthoff, Zanotti, de Schweinitz, Druault etc...)

Expérimentation. — Les troubles de la rétine, du nerf optique et des centres nerveux nous ont été révélés par les multiples expériences faites sur les animaux car on ne trouve actuellement dans la littérature aucune autopsie d'homme ayant succombé à une amaurose quinique. Barabaschew a tenté des expériences sur six hommes dont des médecins mais il n'a noté que les symptômes cliniques. Parmi ceux qui ont expérimenté sur les animaux, citons : « Baldwin Barabaschew, Brünner, de Bono, Behse, de Schweinitz, Ward a Holden et surtout Druault qui vers 1900 fit sur ce sujet des travaux remarquables.

L'animal qui a le plus souvent servi aux expériences est le chien (Druault), de Bono s'est servi de la grenouille tandis que Behse a choisi le lapin. Ce dernier est pourtant classé par Druault dans la catégorie des animaux dont la rétine réagit mal aux sels de quinine (oiseaux, lapins, cobayes, souris).

Les sels donnés soit par la voie gastrique soit par la voie hypodermique ont été : le sulfate, le bromhydrate, le chlorhydrate, le carbonate ou le chlorhydrosulfate de quinine. Quant aux doses, Nuel estime que par la voie digestive il faut donner de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 par kilogramme d'animal pour provoquer l'amaurose tandis que la moitié de cette dose est suffisante en injections hypodermiques. Druault après maintes recherches est arrivé à donner de 0 gr. 17 à 0 gr. 19 par kilogramme d'animal sous forme de solution au cinquième de chlorhydro-sulfate de quinine, (sel contenant 68 0/0 d'alcaloïde) et c'est par la voie hypodermique qu'il introduisait le toxique. L'injection de quinine étant très douloureuse il est conseillé de la faire précéder de quelques gouttes d'une solution au centième de cocaïne. Ajoutons qu'il est rare de ne pas voir un abcès se développer au lieu de l'injection.

Des animaux ayant été sacrifiés aux différents stades de l'intoxication il est facile d'en suivre presque pas à pas les rapides progrès.

Dans les expériences faites sur l'animal, sur le chien en particulier on a pu se convaincre que la dose active et la dose mortelle étaient très voisines.

Symptômes et lésions macroscopiques. — Les symptômes observés se rapprochent beaucoup de ceux que l'on constate chez l'homme. Ce sont comme dans l'ivresse quinique des vomissements, de la diminution de la sensibilité, de la parésie généralisée, des mouvements convulsifs puis des troubles ocu-

laires. Ces derniers débutent deux à trois heures après la dernière injection de quinine. Les premiers en date sont l'amblyopie et la mydriase dont le summum se trouve vers la sixième ou la septième heure.

Le réflexe photo-moteur est aboli. A l'ophtalmoscope on constate vers la sixième heure un trouble diffus de la rétine ; de l'anémie papillo-rétinienne et un rétrécissement des vaisseaux évalué à un tiers de leur calibre. Cette décoloration papillo-rétinienne cède au bout de vingt-quatre heures mais revient après quatre ou cinq jours pour augmenter jusqu'au trentième jour et rester stationnaire dans la suite. Nous retrouvons là les deux phases de décoloration papillaire constatées chez l'homme intoxiqué par les sels de quinine.

Lésions microscopiques. — Les animaux sacrifiés, les rétines peuvent être fixées dans l'alcool, le sublimé ou le formol, incluses à la celloïdine et colorées par la méthode de Nissl. Quant aux nerfs optiques, ils peuvent être fixés dans le liquide de Müller et colorés par la méthode de Weigert-Marchi. Nous n'insistons pas sur ces méthodes usuelles de laboratoire.

a) *Rétine.* — Les lésions sont les suivantes : chez des chiens ayant été sacrifiés deux heures après l'injection du sel toxique, Holden ne trouve aucune altération de la rétine. Il suffit d'attendre quelques heures de plus pour voir apparaître les premières lésions de la rétine ; celles du nerf optique ne sont évidentes que plusieurs jours après l'intoxication. Druault dans un cas vit le début de la chromato-

lyse des cellules ganglionnaires à la cinquième heure mais dans la plupart de ses expériences ce ne fut que vers la dixième heure qu'il trouva des cellules multipolaires altérées. La dégénérescence des cellules multipolaires est rapide et le corps cellulaire semble plus fragile que le noyau. En employant la méthode de Nissl on voit que dans une première phase la cellule est hypercolorée ; les grains isolés de chromatine semblent presque dissous dans la substance achromatique du protoplasma puis dans une deuxième période la coloration générale de la cellule diminue.

Dans le noyau le nucléole se fragmente et il se produit également et successivement les deux phases d'hyper et d'hypocoloration. Pendant le premier jour les cellules ganglionnaires de la rétine sont très inégalement atteintes mais il est une région dans laquelle les cellules semblent préservées (Druault dit l'avoir constaté dans beaucoup de cas même graves). C'est de la partie centrale de la région maculaire qu'il s'agit. Ce fait semblerait être suffisant pour expliquer la persistance d'un certain degré de la vision centrale et le retour précoce de celle-ci chez l'homme. Les lésions, en général sont égales dans les deux yeux.

En vingt-quatre heures les lésions ont déjà fait beaucoup de progrès. Druault et Vermes trouvent une chromatolyse très avancée. Nuel ajoute un certain degré d'œdème autour des cellules et dans la couche des fibres nerveuses.

Au troisième jour Holden qui employa les méthodes de Nissl et de Marchi ne trouva que des lésions des cellules nerveuses de la rétine ; de la chromolyse avec dilatation (œdémateuse) des fentes péricellulaires, une fine vacuolisation et un commencement de désorganisation des corps cellullaires. Les cellules, dit-il, s'altèrent davantage dans la suite et disparaissent vers le quarantième jour.

B) *Les Vaisseaux* de la rétine et du nerf optique d'après Holden sont normaux pendant une semaine et plus tout en paraissant assez fortement rétrécis. Ceux de toute l'uvée sont également rétrécis (de Bono). Il n'y a ni infiltration des parois vasculaires ni prolifération de la couche endothéliale. Les coupes, à travers la veine centrale affaissée et le tissu cellulaire finement vascularisé qui l'entoure, font à première vue l'impression d'une thrombose mais il est facile de se convaincre que des chiens normaux peuvent présenter le même aspect.

Behse qui expérimente sur le lapin ne trouve dans les cas ordinaires qu'une forte contraction de la paroi des vaisseaux, surtout des parois artérielles, qui cède dans les cas bénins sans laisser de trace. Dans d'autres cas malins suivis de troubles visuels persistants la contraction de la paroi vasculaire a comme conséquence son altération. L'endothélium est seul atteint ou bien la tunique musculaire et même l'adventice. La membrane élastique interne peut s'enrouler dans la lumière du vaisseau. Le courant sanguin est alors ralenti surtout au niveau de la coudure de

l'artère centrale ce qui favorise la thrombose avec ses graves conséquence.

c) *Nerf optique.* — Alors que Holden ne signale un commencement de dégénérescence des fibres du nerf optique que vers le dix-septième jour, dégénérescence qu'il voit en pleine évolution au quarante-deuxième jour et qu'il peut suivre alors dans les corps genouillés externes et dans le pulvinar, Vermes signale la première atteinte du nerf optique vers le deuxième jour, Druault le troisième. Ils trouvent la dégénérescence avancée au cinquième jour, et au huitième, nerfs et bandelettes portent l'empreinte d'une forte dégénérescence. C'est le type de la dégénérescence Wallérienne.

Chez un animal aveugle depuis deux mois de Schweinitz constata de l'atrophie des fibres nerveuses, de l'hypertrophie des septa conjonctifs avec dilitation des fentes lymphatiques périvasculaires et épaississement des parois vasculaires avec endovasculite obstruante et thrombose.

Vermes examinant des rétines d'animaux aveugles depuis longtemps a constaté à plusieurs reprises que des cellules ganglionnaires étaient régénérées ou mieux réparées.

Les résultats de Holden tout en étant semblables à ceux de Vermes et de Druault sont plus tardifs. Peut-être cela tient-il à ce qu'il administrait à ses patients des doses plus faibles.

Ordre chronologique des lésions

En somme les différents expérimentateurs semblent assez d'accord sur la nature des lésions : rétrécissement des vaisseaux, lésions de chromolyse des cellules ganglionnaires de la rétine et de la couche des grains internes, lésions de dégénérescence du nerf optique. Seul de Bono parle de lésions dans dans la couche des cônes qu'il aurait trouvées sur des grenouilles mais que les autres auteurs n'ont pas confirmées. Ils s'entendent de même pour placer dans l'ordre chronologique d'abord l'atteinte des cellules ganglionnairee puis celle des fibres nerveuses. Il est probable que c'est bien là l'ordre des lésions. Il n'y aurait donc qu'un seul neurone atteint : le troisième. La chromolyse de la cellule serait suivie de la dégénérescence du cylindraxe. Il se produit une dégénérescence Wallérienne qui remonte jusqu'aux points de relais cellulaires : les corps genouillés externe et le pulvinar. On pourrait objecter que la méthode de Nissl employée pour l'examen de la rétine et celle de Marchi dont on se sert pour le nerf optique peuvent ne pas avoir une égale sensibilité et que c'est peut-être à cela que l'on doit de ne s'apercevoir de l'atteinte du nerf optique qu'après celle de la rétine.

Mécanisme et cause des lésions

Si on ne discute plus guère sur la nature des lésions de l'amaurose et de l'amblyopie quinique provo-

quées chez les animaux il n'en est pas de même en ce qui concerne leur mécanisme et leur cause directe. Nous allons rechercher tour à tour les causes du rétrécissement des vaisseaux, de la décoloration papillaire, de la chromolyse des cellules multipolaires et de la dégénérescence du nerf optique, puis nous chercherons ensuite à quelle lésion les différents auteurs attachent la plus grande importance pathogénique.

Rétrécissement des vaisseaux. —Nous avons vu que dans la plupart des cas le calibre des vaisseaux était rétréci et que le resserrement initial peu considérable tendait par la suite à devenir beaucoup plus important, le calibre normal arrivant à être réduit de deux tiers Par quel mécanisme la quinine peut-elle arriver à déterminer une si grande vaso-constriction ? Agit-elle directement sur les vaisseaux ou par l'intermédiaire des centres et des nerfs vaso-moteurs. De Bono et Druault ont fait à ce sujet des expériences qui nous semblent concluantes. L'un et l'autre ont sectionné le sympathique : l'un avant de donner la dose toxique de quinine et l'autre après. L'expérience faite dans des conditions différentes a donné le même résultat. Aucun des deux n'a constaté d'action favorable ni défavorable sur l'évolution de l'amaurose. Druault poussant plus loin l'expérimentation s'est attaqué au trijumeau qu'il a sectionné avant sa sortie du crâne, au ganglion ophtalmique et même au moteur oculaire commun mais il n'a jamais obtenu de résultat. Il serait intéressant, dit-il,

de connaître l'effet de la section des filets sympathiques qui accompagnent les vaisseaux mais l'expérience me semble trop difficile pour être tentée. D'après ces résultats nous sommes donc poussés à croire que la quinine produit le spasme des vaisseaux rétiniens par action directe sur leur paroi ou par action sur les plexus vaso-moteurs périvasculaires.

Au sujet du rétrécissement secondaire on peut admettre les opinions de Nuel qui pense que l'anémie des parois des vaisseaux provoquerait une crampe asphyxique dans leurs fibres musculaires lisses ou de de Wecker et Landolt qui estiment que l'action de la quinine s'exerce directement sur les éléments contractiles des vaissseaux et que cette action serait une irritation locale amenant un certain degré de vasculite resserrant pour toujours le calibre des vaisseaux.

Décoloration papillaire. — La décoloration papillaire nous nous en souvenons se produit en deux périodes : une phase primitive au début de l'intoxication où l'anémie souvent est peu marquée, puis une deuxième phase qui débute au bout de quelques jours et qui dure un mois, phase pendant laquelle la décoloration s'accentue jusqu'à donner l'aspect atrophique à la papille. Nous croyons avec Bollack que la pâleur primitive s'explique par une vaso-constriction des fines artérioles, avec ischémie consécutive du réseau capillaire visible au niveau de la papille mais plus malaisé à apprécier par des degrés de coloration plus ou moins intense du fond de l'œil en dehors de la région papillaire.

Pour ce qui est de la décoloration secondaire nous ne croyons pas comme Zanotti que le resserrement des vaisseaux en soit la seule cause. Nous pensons qu'il est un adjuvant et que la cause principale se trouve, ainsi que le croient Druault et Bollack, dans les lésions de dégénérescence des fibres optiques secondaires aux lésions des cellules ganglionnaires, centre trophique du troisième neurone rétinien.

Pâleur et acuité. — On a fait des parallèles entre la décoloration rétinienne et l'acuité visuelle. Certains se sont étonnés de voir remonter l'acuité alors que la papille prenait de plus en plus un aspect atrophique. Nous pouvons leur objecter que chaque jour nous voyons ce fait se produire dans les amblyopies toxiques alcooliques en voie de guérison et dans les stases papillaires à la suite d'une action décompressive. On voit souvent des gens ayant une papille tout à fait blanche et possédant deux tiers et même l'unité d'acuité visuelle.

Les altérations anatomiques sont-elles causées par l'action toxique directe de la quinine sur la rétine ou bien dépendent-elles de l'état des vaisseaux et du sang ?

C'est là le point de la question de l'amblyopie quinique qui a amené les plus gandes discussions.

Pendant très longtemps chaque auteur n'envisagea la question que sous un seul jour. Les uns se firent

les champions de la théorie vasculaire tels Berger et Uthoff, les autres de la théorie toxique directe tels de Bono et Druault. Actuellement on semble vouloir se rallier à une théorie mixte dans laquelle on admet une égale influence du poison quinique et de la vaso-constriction sur les cellules rétiniennes.

Il faudrait peut-être à ces théories ajouter l'influence néfaste de la quinine sur le sang, action anti-oxydante, qui peut renforcer encore l'action de la vaso-constriction comme facteur de la mauvaise nutrition de la rétine. Nous voyons en effet dans la pharmacologie de Pouchet que « l'action la plus importante de la quinine sur le sang est l'action anti-oxydante qu'elle exerce sur les hématies en entravant l'ozonisation de l'oxygène. Tous les sels solubles de quinine empêchent le transport d'ozone par l'hémoglobine sur les substances oxydables et l'oxygène paraît fixé d'une façon plus énergique sur l'hémoglobine. Il s'ensuit que les hématies sont moins aptes à remplir leurs fonctions de combustion et de là l'explication naturelle de la diminution des oxydations intimes de l'organisme ». Les cellules ganglionnaires de la rétine ont peut-être un besoin plus impérieux d'oxygène que d'autres tissus de l'organisme pour conserver leur état d'équilibre et peut-être le défaut de dégagement de ce gaz créé par la toxémie quinique vient-il s'ajouter aux autres causes déjà reconnues des lésions de la rétine.

Théorie vasculaire. — Ceux qui soutiennent la théorie vasculaire affirment que la dégénérescence

des cellules multipolaires et des fibres nerveuses est engendrée par le défaut de nutrition dû au retrécissement des artères. Les cellules nerveuses d'après Berger sont extrêmement sensibles aux troubles circulatoires et l'ischémie amène promptement leur dégénérescence. L'ischémie agirait de la même façon que dans l'embolie de l'artère centrale où il y a lésion, destruction même, des cellules nerveuses de la rétine, tandis que les couches externes restent longtemps intactes. Dans l'intoxication quinique ce sont aussi les couches rétiniennes irriguées par l'artère centrale qui sont frappées de déchéance. Au contraire les cellules visuelles nourries par la chorio-capillaire seraient intactes. Uthoff croit très fermement que les choses se passent ainsi et que le trouble du système vasculaire de la rétine et des voies optiques amène une nécrose ischémique. Bollack récemment soutenait cette thèse et la résumait ainsi : « L'action toxique directe de la quinine sur la rétine ne joue qu'un rôle secondaire. Les lésions des cellules ganglionnaires et des fibres optiques constatées expérimentalement et de façon précoce par Holden, Nuel, Druault, Birsch, Hirschfeld, de Schweinitz peuvent n'être que le résultat d'un trouble circulatoire prolongé ainsi que l'admet Holden. Une ischémie assez prolongée dans le domaine de l'artère rétinienne retentira forcément plus ou moins sur la nutrition des cellules ganglionnaires. » Après avoir publié un cas d'amaurose quinique Bollack renforce son opinion par un nouvel argument : « Il est cer-

tain, dit-il, que l'évolution absolument parallèle de la pâleur papillaire, de l'hypertension rétinienne, et de l'amaurose dans notre cas semble venir à l'appui de la théorie ischémique ».

Théorie de l'action élective. — Toute autre est l'opinion de ceux qui soutiennent la théorie de l'action élective de la quinine comme Druault et de Bono. Ils ne nient pas la vaso-constriction évidente des artères mais loin de lui faire jouer un premier rôle, ils ne lui accordent qu'une importance secondaire. L'ischémie ne fait que préparer le terrain et favoriser l'action du poison sur la cellule nerveuse en diminuant sa résistance. De Bono qui chez la grenouille a constaté des lésions des cônes et des bâtonnets croit que la quinine exerce principalement une action paralysante sur les fibres nerveuses rétiniennes sensibles à la lumière. Il explique en outre ainsi que Zanotti la diminution de la sensibilité lumineuse et l'héméralopie par les altérations des cônes et de l'épithélium pigmenté.

Discussion. — Ces deux théories, on le voit, sont tout à fait opposées et nous pensons qu'il faut emprunter quelque chose à l'une et à l'autre pour être plus près de la vérité.

Tout d'abord remarquons que l'on a constaté des cas d'amaurose sans rétrécissement des artères rétiniennes et d'autres avec un rétrécissement infiniment peu marqué.

L'anémie du début n'est pas en rapport avec l'effet produit. Devrait-il survenir une amaurose, en

quelques heures avec un rétrécissement des vaisseaux évalué à un tiers de leur calibre en moyenne ?

Pourquoi au bout d'un certain temps l'ischémie persiste-t-elle alors que la vision s'améliore ? Si l'ischémie était seule en cause elle devrait diminuer en même temps sinon avant le retour progressif de l'acuité visuelle.

Et puis nous connaissons d'autres toxiques, tel l'ergotine qui tout en produisant une vaso-constriction très marquée des artères rétiniennes ne donnent cependant aucune lésion des cellules de la rétine.

Ces raisons nous poussent à croire que la quinine possède une action élective sur les cellules ganglionnaires et la couche des grains internes. Nous croyons pouvoir tirer la même conclusion d'une expérience de Druault dont il donna les résultats sous le titre : « Action paradoxale de la section du nerf optique sur la dégénérescence quinique des cellules multipolaires de la rétine. » Sur des chiens il coupa d'un seul côté le nerf optique en arrière du point de pénétration des vaisseaux centraux. Il intoxiqua ensuite ses chiens à l'aide de la quinine les uns aussitôt après les autres à des dates de plus en plus éloignées de la névrotomie. Il constata que l'action de la quinine fut toujours la même (dégénérescence rapide) du côté névrotomisé mais que du côté de la section les cellules rétiniennes très sensibles au début devenaient de plus en plus insensibles à l'action de la quinine à mesure que l'injection était faite à une date plus éloignée de la névrotomie. Druault en conclut que

les cellules perdent leur sensibilité si spéciale et si nette pour les sels de quinine. On peut dire, croyons-nous, puisque les lésions vasculaires sont les mêmes dans les deux yeux (l'un névrotomisé, l'autre intact) que le défaut de nutrition des cellules n'est pas seul en cause pour produire la chromatolyse. La dégénérescence des cellules n'est pas avancée du fait de l'intoxication quinique quand cette intoxication est réalisée longtemps (une dizaine de jours) après la névrotomie. C'est donc que la quinine possède une action élective sur les cellules multipolaires, action qu'elle finit par perdre du fait des modifications chimiques et biologiques qui se produisent dans son intimité à la suite de la névrotomie.

Théorie mixte. — Ainsi que le dit notre maître M. Coutela « le problème est donc plus délicat qu'on ne se l'imagine d'abord et force semble être d'admettre en plus des altérations vasculaires une action sur les éléments nerveux ». Peut-être la vaso-constriction rend-elle les cellules plus vulnérables. Nuel exprime une semblable opinion : « L'action supposée de la quinine produirait tous ses effets grâce à l'anémie rétinienne qui empêcherait la résorption du poison dans la rétine et l'y ferait stagner plus ou moins. »

Nous pensons que le mécanisme des lésions n'est pas réglé d'une même façon dans tous les cas. Il faudrait admettre d'une part l'action de la vaso-constriction en y ajoutant peut-être l'action anti-oxydante de la quinine vis-à-vis du sang et d'autre part

l'action élective de la quinine pour les cellules ganglionnaires. Suivant les cas l'un ou l'autre facteur aurait la priorité tout en restant toujours tous les deux associés.

En effet dans certains cas le rétrécissement des vaisseaux est extrêmement marqué. Pourquoi ne pourrait-on pas rapprocher ces cas-là de ceux de l'embolie de l'artère centrale ou il se produit également des lésions des cellules multipolaires de la rétine. L'action directe de la quinine serait alors au second plan.

Au contraire dans d'autres cas il n'y a aucun rétrécissement apparent des vaisseaux ou un rétrécissement très peu marqué ; c'est alors que l'action élective de la quinine jouerait le plus grand rôle. Enfin dans les cas ordinaires où il y a léger rétrécissement des vaisseaux, l'ischémie relative renforcerait ou préparerait l'action élective de la quinine.

OBSERVATIONS

OBSERVATIONS I

(Due à l'obligeance des Drs Rochon-Duvigneaud et Giraud.)

Le 3 décembre 1920, était amenée à l'hôpital Laënnec et hospitalisée d'urgence. Mme G... Mélanie, âgée de vingt-sept ans, qui présentait une cécité complète remontant à quelques jours et survenue subitement.

Quatre jours auparavant, en effet, ayant un retard de règles de trois jours seulement, dans un but abortif, elle avait absorbé successivement dans la matinée à 7 h. 30, 24 cachets de quinine à 0 gr. 25 chaque ; soit 6 grammes de quinine.

Presque aussitôt après, la malade fut prise de nausées suivies de vomissements bilieux qui durèrent pendant deux jours d'une façon presque incessante.

Toute la journée, la malade fut en proie à la diarrhée subcontinue.

En même temps que les vomissements et la diarrhée, apparut une surdité bilatérale presque complète avec vertige et sensation d'ivresse. La malade n'entendait que des bourdonnements, lorsqu'on lui parlait très haut.

Dans la même journée, le soir, vers 18 heures, environ dix heures après l'ingestion de quinine, la vue qui, jusque-

là était restée normale, commença à s'obscurcir progressivement, puis fut brusquement supprimée une heure après. Le lendemain matin, la malade commença à entendre un peu et dans l'après-midi, l'ouïe redevint normale.

La vision était toujours nulle et ce n'est que le 2 décembre dans la matinée, c'est-à-dire quarante-huit heures après l'ingestion de la quinine, que la malade commença à avoir des sensations lumineuses, puis à apercevoir d'une façon indistincte et passagère les gestes de son entourage.

A noter que, pendant les vingt-quatre premières heures, la malade n'urina pas du tout.

A l'examen de la malade, quatre jours après le début des accidents, après son entrée à l'hôpital on note une dilatation pupillaire absolument maxima. Il n'existe aucune réaction à la lumière, et une très légère à la convergence. Les papilles sont pâles, légèrement troubles ; les artères sont de calibre à peu près normal ; la région fovéale est un peu œdématiée et de teinte rougeâtre. L'œil est hypotone. T. O. D. G. = 12 au Schiötz. Une très légère pression exercée sur le globe oculaire suffit pour faire apparaître le phénomène du pouls et même vider complètement les vaisseaux. La malade distingue des ombres.

Il n'existe pas de troubles de l'intelligence. La respiration est normale ainsi que la pression artérielle.

Les urines ne sont pas hémoglobinuriques et ne contiennent ni sucre ni albumine.

Comme traitement : inhalations de nitrite d'amyle, potion au nitrate de soude, piqûre de strychnine.

Vers le 10 décembre, une semaine après son entrée à

l'hôpital et dix jours environ après l'ingestion de la quinine, la vision s'améliore assez rapidement.

V. O. D. = 0.3 V. O. G. = 0.5

Les pupilles réagissent légèrement à la lumière, la vision centrale existe pour les couleurs, mais le champ visuel est très rétréci.

Les jours suivants, la vision s'améliore progressivement et le 5 janvier 1921, un mois environ après le début, la pupille redevient normale avec réaction normale à la lumière et à la convergence. L'acuité visuelle est très augmentée, mais présente une différence assez notable entre les deux yeux.

V. O. D. = 0.9 V. O. G. = 0.6

Le champ visuel est toujours très rétréci, quoique légèrement plus large, et le vert n'est toujours perçu qu'en vision centrale. Le 10 janvier l'acuité visuelle remonte encore.

V. O. D. = 0.9 V. O. G. = 0.8

et tend à s'égaler pour les deux yeux.

Le champ visuel est toujours le même pour le vert mais s'aggrandit considérablement pour le blanc, dans le sens horizontal seulement, car, dans le sens de la hauteur, il reste toujours le même, c'est-à-dire étroit, environ 20 degrés, au-dessus et en dessous.

Aussi la malade qui se dirige assez bien en palier se trouve très gênée pour monter un escalier ou le descendre, obligée qu'elle est de regarder ses pieds pour descendre et, au contraire de lever la tête pour monter.

L'examen du fond de l'œil pratiqué à cette époque montre des papilles toujours blanches à pâleur plus marquée du côté temporal.

Les artères ne sont pas sensiblement réduites de volume, malgré la présence très nette d'un liséré de périartérite.

On constate enfin, à l'œil droit seulement, dans la région maculaire, une tache jaunâtre située un peu au-dessus du centre fovéal de la grosseur d'une petite tête d'épingle et, à côté d'elle, une deuxième petite tache minuscule.

Le 15 janvier 1921, quarante-cinq jours après le début des accidents, la malade sort de l'hôpital avec une acuité visuelle normale pour les deux yeux.

V. O. D. = 1 V. O. G. = 1

Mais le champ visuel est toujours le même, très rétréci en hauteur.

Revue quelques jours après sa sortie de l'hôpital, cette malade avait tendance à avoir un champ visuel légèrement plus rétréci encore dans tous les sens. Cela peut, du reste, s'expliquer par les fatigues de toutes sortes éprouvées par la malade depuis son retour chez elle. L'examen de l'audition qui n'a été pratiqué qu'à cette époque a montré une audition normale et l'examen labyrinthique a été normal lui aussi.

OBSERVATION II

(Malade du Dr Rathery observé par M. Coutela et par nous-même.)

B... Camille, quarante et un ans, a pris l'habitude d'user de la quinine pour traiter des séquelles d'un paludisme contracté en Orient pendant la guerre. A cet effet, il a chez lui une véritable provision de paquets de 0 gr. 50 de sulfate de quinine.

Le 4 avril 1921, pour faire disparaître un malaise à la vérité assez vague mais qu'il attribue à son paludisme, B... prend ses cachets. De temps à autre, entre 8 heures du matin et midi, il absorbe un cachet et prend ainsi un total de 18 cachets, sans avoir l'idée que pareille dose puisse être nocive.

Vers 4 heures de l'après-midi des vertiges surviennent s'accompagnant de bourdonnements d'oreilles. Les malaises vont s'augmentant et obligent bientôt le malade à s'aliter. Avant de s'endormir, il a un vomissement

Vers minuit il se réveille et est tout étonné de mal percevoir la lumière d'une petite veilleuse placée auprès de lui. Il tourne alors le bouton de l'électricité, aperçoit une lueur au niveau de l'ampoule puis immédiatement toute vision disparaît.

Des voisins appelés transportent B... à l'hôpital Tenon. A l'arrivée dans le service du professeur agrégé Rathery le malade accuse des bourdonnements intenses au niveau des deux oreilles, de la céphalée assez forte. La vision paraît complètement abolie.

On est frappé immédiatement par la dilatation extrême des pupilles. Les urines sont franchement rouges avec grosse albuminurie. On y décèle de l'hémoglobine, sans globules rouges, sans cylindres.

Les divers organes apparaissent normaux à l'examen. La tension est à Mx 14 1/2, Mn 13.

Le lendemain matin, 6 avril, l'amaurose persiste, mais ne paraît pas absolue. On fait respirer au malade une bouffée de nitrite d'amyle. Il dit tout à coup apercevoir « une grande lueur » qui dure quelques secondes. On ne constate aucun

abaissement de la tension artérielle. L'hémoglobinurie persiste encore mais très discrète. Pas de cylindres urinaires. L'albumine a déjà beaucoup diminué.

Dans l'après-midi de ce 6 avril un examen des yeux est pratiqué. On examine le malade à 7 heures du soir et on constate que les pupilles sont largement et régulièrement dilatées. La mydriase est extrême, bien plus forte que celle d'une ophtalmoplégie interne banale. C'est une mydriase maximale, telle celle que l'on rencontre après instillation d'atropine ; et cependant aucun collyre n'a été employé. Réduit à une largeur de quelques millimètres, l'iris est complètement immobile à l'accommodation-convergence comme à l'excitation lumineuse. Pourtant le sujet n'est pas complètement amaurotique. Il est 7 heures du soir et un rayon du soleil couchant vient éclairer la pendule de la salle, pendule placée face au malade à 7 ou 8 mètres de lui. En déplaçant les yeux et la tête, en « cherchant sa place », il signale successivement la situation de la grande aiguille, puis celle de la petite sans les voir simultanément. C'est donc que la vision centrale est conservée et, autant que l'on puisse l'évaluer par ce moyen de fortune, on est autorisé à parler de six ou sept dixièmes au moins. Répétée à plusieurs reprises l'expérience donne des résultats concordants ; donc retrécissement concentrique du champ visuel sans scotome central. De très bonne foi le malade estime ne pas voir, car avec un tel champ visuel il lui est impossible de se diriger. Tel est l'état de la vision de l'œil droit.

Par contre, l'œil gauche, dont l'aspect extérieur est semblable ne semble avoir aucune vision et il a été impossible de déceler la moindre parcelle de champ visuel conservé.

Quel que soit l'œil considéré aussi bien le droit (voyant) que le gauche (aveugle), l'excitation lumineuse n'amène aucune contraction pupillaire, pas plus directe que consensuelle : les deux pupilles sont bloquées en mydriase.

Grandement facilité par la dilatation maximale et par l'immobilité des pupilles, l'examen ophtalmoscopique montre à droite comme à gauche un aspect similaire : papille très blanche, d'un blanc presque crayeux, à bords nets avec artères petites. Il n'y a ni œdème du pôle postérieur ni tache maculaire, rien qui rappelle le tableau clinique classique dit de l'embolie de l'artère centrale de la rétine.

Le 7 avril, à la visite du matin le malade se déclare mieux. Les bourdonnements d'oreilles ont disparu ainsi que la céphalée. Il n'y a plus d'hémoglobinurie. La quantité d'urine émise reste basse, à peine supérieure à un demi-litre. Cependant le malade boit normalement.

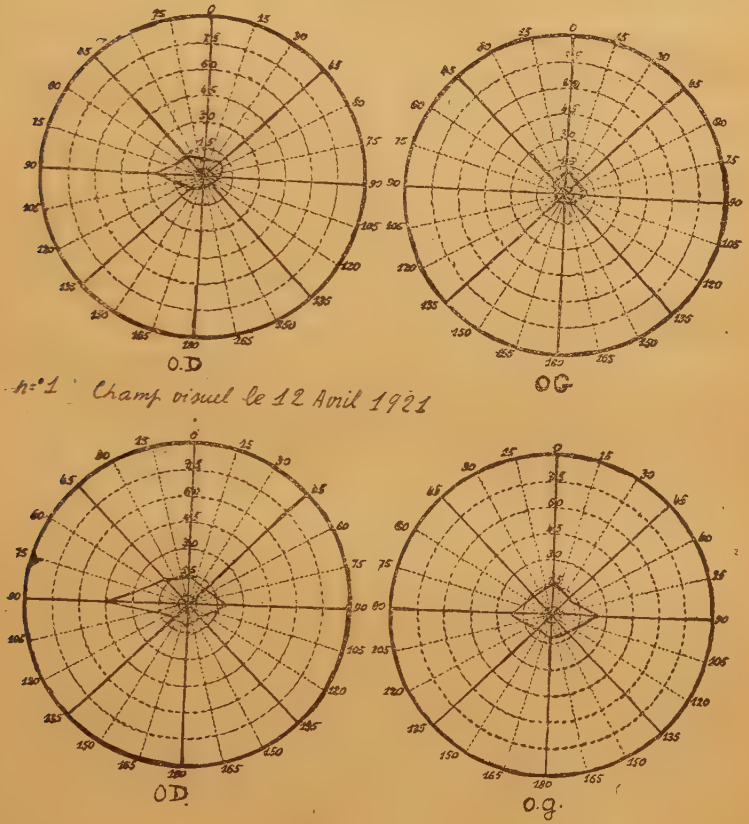
La vision a tendance à revenir légèrement, le malade déclare apercevoir la lumière un peu plus nettement.

Le lendemain 8, il se lève un peu. Puis dans les jours qui suivent on assiste à un retour progressif mais extrêmement lent de la vision qui se fait d'abord pour les objets éloignés puis pour ceux qui sont le plus rapprochés.

Parallèlement, la mydriase diminue.

Le 12 avril, le malade est conduit à l'hôpital Laënnec où un examen complet peut être pratiqué dans de bonnes conditions. Bien qu'elles soient encore largement dilatées, les pupilles, surtout avec obscuration préalable, sont légèrement sensibles à l'excitation lumineuse ; elles se contractent un peu. L'ophtalmoscope montre toujours des papilles à bords nets et d'une blancheur vraiment « impressionnante ».

Cet aspect contraste avec les renseignements fournis par l'examen fonctionnel. Le champ visuel inexistant à gauche, à peine existant à droite, lors du précédent examen peut être établi sur le graphique n° 1. La vision de près n'est possible



qu'aidée par le sphérique convexe d'une dioptrie. Les couleurs sont normalement perçues.

N° 2, champ visuel le 21 avril et le 1er août 1921.

Le 15 avril 1921, peu ou pas de modifications objectives ni fonctionnelles.

A signaler cependant un léger degré de dyschromatopsie; le malade, qui est intelligent a remarqué spontanément que, depuis vingt-quatre heures, la capote bleu foncé de ses camarades d'hôpital lui paraît d'un violet très clair. Il confond les index bleu et vert. Cette dyschromatopsie disparaît les jours suivants.

Le 21 avril 1921, le malade qui s'étudie avec soin signale que son état s'améliore mais que son œil droit est bien meilleur que son œil gauche. La vision est égale : elle est aujourd'hui de deux tiers des deux côtés. L'impression du malade vient d'une différence entre les deux champs visuels. Ceux-ci sont légèrement agrandis ; mais le droit plus que le gauche.

Les papilles sont toujours pâles ; il semble qu'elles aient une légère tendance à se vasculariser un peu.

Le 28 avril la vision est toujours de deux tiers à droite comme à gauche. Pas de dyschromatopsie. Le champ visuel s'est encore agrandi à droite comme à gauche du côté temporal.

Le 12 mai, aucune modification appréciable depuis l'examen précédent.

Le 1er août, V. O. D, G. = deux tiers avec un verre sphérique de + 1. Le champ visuel n'a pas bougé. La papille est très blanche. Les vaisseaux sont très rétrécis.

CONCLUSIONS

I. — Les troubles visuels au cours de l'intoxication quinique (amaurose, amblyopie quinique) diffèrent notamment du tableau classique des amauroses ou amblyopies toxiques. Celles-ci revêtent le type bien connu de la névrite rétrobulbaire : pas de symptômes objectifs au début, scotome central avec intégrité relative ou absolue du champ visuel périphérique, apparition tardive de l'atrophie partielle des papilles, etc.

Les troubles visuels d'origine quinique au contraire : 1° répondent dès leur apparition à des lésions constatées à l'ophtalmoscope ; ils ne méritent donc pas strictement le nom d'amaurose ; 2° consistent en une diminution considérable du champ visuel avec ou sans disparition de la vision au niveau du point de fixation ; pas de scotome central ; 3° s'atténuent peu à peu par augmentation progressive du champ visuel périphérique. La vision centrale, si elle a disparu, revient la première.

Ces caractères cliniques des troubles visuels existent également dans l'intoxication par l'acide salicylique, par la fougère mâle et par l'écorce de grenadier.

II. — Deux théories sont en présence pour expliquer l'origine des lésions anatomiques de la rétine. La première est fondée sur le rétrécissement des vaisseaux qui engendrerait une mauvaise nutrition de la rétine ; la deuxième est basée sur l'action élective toxique de la quinine sur les cellules ganglionnaires et la couche des grains internes. Il semble qu'il faut admettre une théorie mixte. La vaso-constriction et l'action élective de la quinine marcheraient toujours de pair mais suivant les cas l'un ou l'autre facteur aurait la priorité.

III. — Le retour de l'acuité se fait par le centre parce que la macula est moins touchée par l'intoxication quinique. Elle possède une vascularisation spéciale. Il semble que le réseau vasculaire qui la nourrit est moins sensible à l'action de la quinine que celui qui irrigue le reste des couches internes de la rétine.

IV. — Il semble que l'on soit autorisé à employer des doses élevées de quinine dans la malaria dont elle est le médicament spécifique car les paludéens supportent mieux que les autres les grosses doses de quinine. Le pronostic de l'amblyopie quinique est souvent moins sombre que celui de certains cas de malaria.

V. — Une amélioration est toujours possible même dans les cas où l'amaurose persiste longtemps. Souvent il y a retour presque complet de l'acuité mais le champ visuel peut demeurer rétréci. Il peut per-

sister un degré léger de dyschromatopsie. Le sens lumineux reste toujours un peu altéré. Une mydriase moyenne persiste souvent.

VI. — Le traitement de l'amblyopie quinique doit commencer par la suppression de la quinine puis on peut administrer des éméto-catarthiques si l'ingestion est récente. Le malade doit être mis au repos. Donner des vaso-dilatateurs à effet rapide (nitrite d'Amyle) combinés à d'autres dont l'action est plus lente et plus durable (nitrite de soude). Pour diminuer la tension intra-oculaire et favoriser l'afflux sanguin Elliot a préconisé la trépanation cornéo-sclérale. Dans la suite on peut stimuler les éléments nerveux en voie de dégénérescence par la strychnine.

Vu : le Président de la thèse,
De LAPERSONNE

Vu : Le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

Adler. — Journ. Amer. Med. Assoc., vol. LXVII, p. 1236.

Alport. — Malaria and its Treatment John Ball, Son et Danielson Ltd, 1919.

Ballantyne. — Brit. Journ. Opht., 1917, vol. 1, p. 153.

Barabaschew. — Zur Frage von der Chininamaurose (Arch. für Augenheilk, XXIII, p. 91, 1891).

Baldwin. — American Journal of the Medical Sciences, 1847, n. s., vol. XIII, p. 292.

Berger. — Les maladies des yeux dans leurs rapports avec la pathologie générale, p. 410, 1892.

Behse. — Von Graefe's arch. für Ophtalm., vol. LXX, fasc. 2.

Bietti. — Ein Fall von Chininamblyopie Rés in Centralblatt für Augen, p. 650, 1898.

Birsch-Hischfeld. — Beitrage zur Kenntniss der Netzhautganglienzellen (Graefe's Arch., LI, p. 216, 1900).

Bollack. — Am. Quin. et tension art rétin. (Soc. d'Opht. Paris, 20 mars 1920. Annales d'Ocul., t. CLVII, p. 154).

Browne. — Trans. Opht. Soc. of UK., 1887, vol. VII.

Brunner. — Ueberchininamaurose. Thèse de Zurich, 1882.

Buller. — Case of sudden and complete blindness after large doses of quinine. Am. Opht. Soc. (Jahresbericht, p. 266, 1882).

Bono (de). — Archivio de Ottalmologia. Ann. II, vol. II., fasc. 5, 6, 7, 8. L'amaurose et l'ambliopie quinique Res. in Ann. d'Ocul. CXVI, p. 72, 1896. Ann. d'Oc., CXXII, p. 385, 1899.

Cargill. — Trans. Opht. Soc. of. UK., 1909, vol. XXIX.

Conner. — Med. Rev. N.-Y., 4 avril 1903.

Demicheri. — Ann. d'Ocul., CXV, p. 32, 1896.

Deval. — Amaurose suite de l'administration du sulfate de quinine (Traité de l'Amaurose, p. 372, 1851).

Dickinson. — Quinine Amaurosis. St-Louis M. S. G., 1881, XII, p. 352.

Druault. — Recherches sur la pathogénie de l'Amaurose quinique. Thèse Paris, 1900.

— Recherches sur l'Amaurose quinique (Arch. d'Opht., XXII, p. 1, 1902).

— Action paradoxale de la névrotomie optique sur la dégénérescence quinique des cellules de la rétine (Ann. d'Ocul., t. CXXIV, p. 55).

Eliasberg. — Ein Fall von Chinin amaurose (XII[e] Congrès international de médecine à Moscou, sect. XI, p. 326, 1897).

Erwetzky. — Id. Congrès de Moscou.

Elliot. — Tropical Ophtalmology. Quinine poisoning.

— L'empoisonnement par la quinine, ses troubles visuels et ses lésions oculaires (American Journal of ophtalmology, août 1918, p. 547 et septembre 1918).

— Un cas d'idiosyncrasie par la quinine (Britisch Journal of ophtalmology, janv. 1919).

Giraud. — Un cas d'amaurose totale et transitoire avec petite lésion maculaire persistante (Soc. d'Opht. de Paris, 19 mars 1921).

Gimlette. — Lancet London, 17 janv. 1914.

Gouvea. — Amaurose par la quinine (XI[e] Congrès med. internat. à Rome, p. 79, 1894).

Goldzieher. — Amaurose quinique (Ann. d'Ocul., t. CXXVIII, p. 381).

Graefe (de). — Archiv. für Opht., III 2, p. 396, 1857.

Grüning. — Ein Fall von quininblindheit (Archiv. für Augenheilk, XI, p. 145, 1882).

Holden. — Die Pathologie den Experimentellen Chinin Amblyopie (Archiv. für Augenheilk, XXXIX, p. 139, 1889).

Huseman. — Med. Rev. N.-Y., 4 avril 1903.

Jodko. — Nagels Jahresb., 1877, VIII, p. 217.

Kirkpatrick. — The ophtalmoscope, vol. XIV, p. 420.

Knappe. — Ueber Chininamaurose. Soc. Heidelberg, p. 100, 1881.

— Ueber Chininamaurose mit drei Fællen (Archiv für Augenheilk, XI, p. 156, 1882).

Kouliebiakine. — Westnik. Ophtal., oct. 1911, p. 767.

Lagrange et Valude. — Encyclopédie d'Ophtalmologie, t. VII, p. 456.

Lapersonne (de). — De l'amblyopie toxique (Progrès médical, 19 avril 1902).

Lapersonne et Cantonnet (de). — Manuel de neurologie oculaire. Paris, Masson, 1910, p. 348.

Laveran. — Des accidents auxquels peut donner lieu l'emploi des sels de quinine (Journal des Praticiens, oct. 1897, n° 41).

Lopez. — Amblyopie quinine (Rec. d'Opht., p. 79. 1888).

Manolescu. — Klinische Monatsblætter für Augenheilkunde, vol. XII, p. 369.

Mellinger. — Ein Fall von Amblyopie nach Chininintoxication (Klin. Monatsbl., XXV, p. 57, 1887).

Meyer. — Traité des maladies des yeux, p. 380.

Michel. — Ein Fall von Chininamaurose (Arch. f. Augenh., XI, p. 151, 1882).

Nohl. — Deutschmann's Beitræge für Augenheilkunde, fas. XLVII, p. 914, 1901.

Nuel. — Névrite optique dans l'amblyopie quinique. Rapport au Congrès international de Médecine. Paris, 1900.

— Archives d'Ophtalmologie, 1896, p. 483.

Panas. — Traité des maladies des yeux, p. 726.

Parker. — Chininamaurosis (Archiv. für Augen. LVI, p. 193).

Peschell. — Sull'Amaurosi chinica (Ann. di Ottalm., XVI, 1887, p. 256).

Pestour. — Amblyopie toxique. Thèse de Lille, 1890.

Pischl. — Quinine blindreps (Med. News. Philad., 1893, t. XII, p. 122).

Pouchet. — Pharmacologie et matière médicale, p. 231.

Rathery et Cambessedes. — Amaurose quinique (Soc. de Méd. des Hôp. de Paris, 21 juillet 1921).

Roosa und Ely. — Amblyopie in Folge von Chiningebrauch. Archiv für Augenheilk., X, p. 222, 1881.

Schœinitz (de). — Transact of the College of Phys of Philad., 1890 nov.

— Transact of the Americ Opht. Soc., 1891.

— Toxic Amblyopias Philadelphia, 1896.

— The toxic Amblyopias System of the diseases of the eye (Norris and Oliver), IV, p. 832, 1900.

Schweinitz (de). — Archives of Ophtalmology, t. XXIX, fasc. 2, p. 101.

Sgrosso. — Compendio di Ottalmologia, p. 261.

Speyer (de). — Un cas d'intoxication aiguë par la quinine avec persistance d'un fort rétrécissement du champ visuel (Klinische Monatsblaetter für Augenheilkunde, sept. 1914, p. 393).

Stasinski. — Klinische Monatsbleatter für Angen, vol. IX, p. 177.

Stælting. — Folgen einer Chininvergiftung am Auge (Græfe's Archiv., LV, p. 85, 1902).

Terrien et Aubineau. — Amaurose quinique (Arch. d'Ophtal., t. XXXIX, p. 689).

Tiffany. — Cécité amenée par la quinine (Rec. d'Opht., p. 321, 1890).

Uhtoff. — Rapport au Congrès internat. de Méd. à Paris, 1900.

— Bezieh. der Allg. leid, etc... Graefe-Saemisch, XXII, 2, p. 75, 1901.

Vermes. — Experimentelle Chininamaurose (Zeitschrift für Aug., XIV, p. 337, 1905).

Vorrhies. — Trans. Amer. Med. Assoc., 1879.

Wecker (de) et Landolt. — Traité complet des maladies des yeux, t. III, p. 656.

Weeks.— Archiv. Ophtal. and Otol. N.-Y., 1916, vol. XLV.

Wakefield. — Report of Amaurosis after the administration of larges doses of quinine recovery (Trans. ann. Opht. Soc. Boston, 1888, IV, p. 431).

Wilbrand et Saenger. — Diagnostic et symptomatologie des affections oculaires. Amaurose quinique, t. III, p. 945.

Wood. — Med. rec. N.-Y., 4 avril 1903.

Zanotti. — Amaurose et amblyopie quiniques (Soc. Franc. d'Opht., XVIII, p. 378, 1899).

Imprim: de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris — 5242-21